

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/27109 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/0052223 Stolberg (DE). GERLACH, Matthias [DE/DE];
Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09791

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Oktober 2000 (06.10.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 48 434.1 8. Oktober 1999 (08.10.1999) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

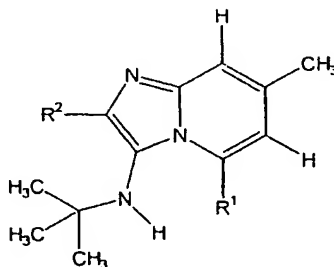
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUL, Corinna
[DE/DE]; Oppenhofallee 83-85, 52066 Aachen (DE).
SUNDERMANN, Bernd [DE/DE]; Oppenhofallee
83-85, 52066 Aachen (DE). HENNIES, Hagen-Hein-
rich [DE/DE]; Eicherscheid 56, 52152 Simmerath (DE).
SCHNEIDER, Johannes [DE/DE]; Rolandstrasse 40,(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TERT.-BUTYL-(7-METHYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-3-YL)-AMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: TERT.-BUTYL-(7-METHYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-3-YL)-AMIN-DERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to *tert.*-butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)-amine derivatives of the general structure (I), to a method for the preparation thereof and to medicaments that contain said compounds. The invention further relates to the use of the inventive *tert.*-butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)-amine derivatives in the production of a medicament for the inhibition of the NO synthase and for the treatment of inter alia migraine and to pharmaceutical compositions that contain *tert.*-butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)-amine derivatives.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft *tert.*-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate der allgemeinen Struktur (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung der erfindungsgemäßen *tert.*-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate zur Herstellung eines Medikamentes zur NO-Synthase-Inhibierung und zur Behandlung von u.a. Migräne sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die *tert.*-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate enthalten.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

1

tert.-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate

5

Die Erfindung betrifft *tert.*-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate, ein Verfahren zur ihrer Herstellung, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung der erfindungsgemäßen *tert.*-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate zur Herstellung
10 eines Medikaments zur NO-Synthase-Inhibierung und zur Behandlung von u.a. Migräne sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die *tert.*-Butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin-Derivate enthalten.

Stickstoffmonoxid (NO) reguliert zahlreiche physiologische Prozesse, unter
15 anderem die Neurotransmission, Relaxation und Proliferation von glatter Muskulatur, die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie die Gewebeverletzung und Entzündung. Aufgrund der Vielzahl von Signalfunktionen wird NO mit einer Reihe von Krankheiten in Verbindung gebracht (s. z.B. L. J. Ignarro, *Angew. Chem.* (1999), 111, 2002-2013 und
20 F. Murad, *Angew. Chem. Int. Ed.* (1999), 111, 1976-1989). Eine wichtige Rolle bei der therapeutischen Beeinflussung dieser Krankheiten spielt dabei das für die physiologische Bildung von NO verantwortliche Enzym, die NO-Synthase (NOS). Bislang wurden drei verschiedene Isoformen der NO-Synthase, nämlich die beiden konstitutiven Formen nNOS und eNOS
25 sowie die induzierbare Form iNOS, identifiziert (A. J. Hobbs, A. Higgs, S. Moncada, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999), 39, 191-220; I. C. Green, P.-E. Chabrier, *DDT* (1999), 4, 47-49; P.-E. Chabrier et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (1999), 55, 1029-1035).

30 Die Hemmung der NO-Synthase eröffnet neue Therapieansätze für verschiedene Krankheiten, die mit NO in Zusammenhang stehen (A. J.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

2

Hobbs et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999), 39, 191-220; I. C. Green, P.-E. Chabrier, *DDT* (1999), 4, 47-49; P.-E. Chabrier et al., *Cell. Mol. Life Sci.* (1999), 55, 1029-1035), wie beispielsweise Migräne (L. L. Thomsen, J. Olesen, *Clinical Neuroscience* (1998), 5, 28-33; L. H. Lassen et al., *The Lancet* (1997), 349, 401-402), septischer Schock, neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebrale Ischämie, Diabetes, Meningitis und Arteriosklerose. Darüber hinaus kann die NOS-Inhibierung einen Effekt auf die Wundheilung, auf Tumoren und auf die Angiogenese haben sowie eine unspezifische Immunität gegen Microorganismen bewirken (A. J. Hobbs et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999), 39, 191-220).

Bislang bekannte Wirkstoffe, die die NO-Synthase hemmen, sind neben L-NMMA und L-NAME – d.h. Analoga des L-Arginins, aus dem in-vivo unter Beteiligung von NOS NO und Citrullin gebildet werden - u.a. S-Methyl-L-citrullin, Aminoguanidin, S-Methylisoharnstoff, 7-Nitroindazol und 2-Mercaptoethylguanidin (A. J. Hobbs et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999), 39, 191-220).

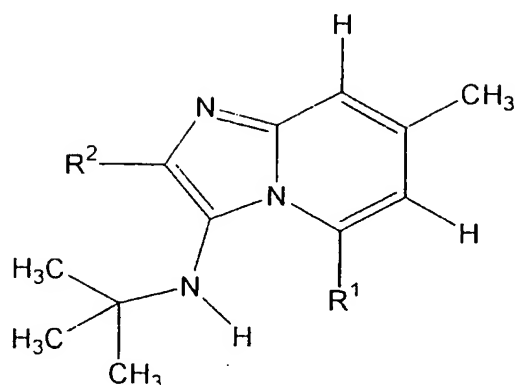
Der vorliegenden Erfindung lag demgegenüber die Aufgabe zugrunde, neue wirksame NOS-Inhibitoren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß 3-*tert.*-Butyl-amino-substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine der allgemeinen Struktur I

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

3



I

worin

- 5 R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- 10 R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 15 C_{1-8} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-8} -Alkyl-Heterocyclyl, C_{1-8} -Alkyl-Aryl oder C_{1-8} -Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl
- 20 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

4

in Form einer ihrer Basen oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,
sehr wirksame NOS-Inhibitoren darstellen.

- 5 Diese Verbindungen sind als solche neu mit Ausnahme des 3-*tert.*-Butyl-amino-substituierten Imidazo[1,2-a]pyridins der allgemeinen Struktur I, worin R^1 = Methyl und R^2 = Phenyl bedeuten, das von H. Bienymé und K. Bouzid, *Angew. Chem.* (1998), 110, 2349-2352, beschrieben wurde, jedoch ohne eine NOS-inhibierende (oder irgendeine andere
- 10 pharmakologische oder therapeutische) Wirkung zu offenbaren. Daher ist auch diese letztgenannte Verbindung Gegenstand dieser Erfindung, soweit ihre Verwendung in einem Arzneimittel und insbesondere zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von NO-Synthase und zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, Multipler Sklerose, Morbus Parkinson,
- 15 Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose und/oder für die Wundheilung sowie eine sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung betroffen sind.
- 20 Der Ausdruck "C₁₋₈-Alkyl" umfaßt im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 8 C-Atome, d.h. C₁₋₈-Alkanyle, C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und
- 25 Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl,
- 30 Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

5

Der Ausdruck "C₁₋₄-Alkanyle" umfaßt im Zusammenhang mit der vor-
liegenden Erfindung gesättigte acyclische Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen, wobei die Reste geradkettig oder verzweigt sind so-
wie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert. Vorteilhaft ist C₁₋₄-
5 Alkanyl Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl oder
tert.-Butyl. Besonders bevorzugt steht C₁₋₄-Alkanyl für Methyl.

Der Ausdruck "C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung
cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gesättigt
10 oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein
können. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,
Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält.
Besonders bevorzugt steht Cycloalkyl für Cyclohexyl.

15 Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen
cyclischen organischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5
Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind
und der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, aber nicht aromatisch ist
20 und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der
Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein.
Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist
bevorzugt, daß der Heterocyclyl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die
Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranlyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl
25 und Morpholinyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindung der
allgemeinen Struktur I (bzw. III) über jedes beliebige Ringglied des
Heterocyclyl-Restes erfolgen kann.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische
30 Kohlenwasserstoffe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Anthracenyle. Die Aryl-

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

6

Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl enthält. Besonders bevorzugte Aryl-Reste sind für die Zwecke der Erfindung Phenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl und 1-Naphthyl.

Der Ausdruck "Heteroaryl" steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Heteroarylsubstituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Pyrimidinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I (bzw. III) über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste sind für die Zwecke dieser Erfindung Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Furan-2-yl, Furan-3-yl, 5-Hydroxymethylen-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, 5-[1,3]-dioxolan-furan-2-yl, 5-Carbonsäure-furan-2-yl, Thien-2-yl (2-Thiophen), Thien-3-yl (3-Thiophen) und 5-Carbonsäure-2-thiophen (5-Carbonsäure-thien-2-yl).

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

7

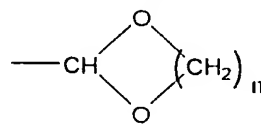
Die Ausdrücke "C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl", "C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl", "C₁₋₈-Alkyl-Aryl" oder "C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₈-Alkyl und Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und der

5 Cycloalkyl-, Heterocyclyl-, Aryl- bzw. Heteroaryl-Rest über eine C₁₋₈-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I (bzw. III) gebunden ist.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl" und "Alkynyl" versteht

10 man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl,

15 S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl,



C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, mit n = 1, 2 oder 3, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl,

20 C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten

25 Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit

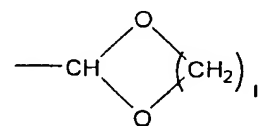
WO 01/27109

PCT/EP00/09791

8

verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet "Alkyl" in diesem Zusammenhang Methyl, Ethyl, CH₂-OH oder CF₃.

- 5 In Bezug auf "Aryl", "Heterocyclyl", "Heteroaryl" und "Alkyl-Aryl" sowie "Cycloalkyl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache. Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl,



- C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-Aryl, mit n = 1, 2 oder 3, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" sind dabei besonders bevorzugte Substituenten -F, -CF₃, -OH und -O-CH₃. Für "Heteroaryl" sind besonders bevorzugte Substituenten -OH, -O-CH₃, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂H,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

9

-CO₂Ethyl und -[1,3]-Dioxolan. Für "Cycloalkyl" sind besonders bevorzugte Substituenten CO₂H und CO₂Ethyl.

Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche
5 Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen
Struktur I, die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch –
insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen –
verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können
beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet
10 werden.

Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der
erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I mit
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,
15 Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure,
Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure,
Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder
Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a.
um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate,
20 Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate,
Fumarate, Citrate und Glutamate. Ebenfalls bevorzugt sind Solvate und
insbesondere die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z.B.
durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

25 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I
mindestens ein Asymmetriezentrum aufweisen, können sie in Form ihrer
Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren
oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren
vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch
30 annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem
beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen. Chirale

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

10

Verbindungen der allgemeinen Struktur I liegen bevorzugt als enantiomerenreine Verbindungen vor.

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche 3-*tert.*-
5 Butyl-amino-substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine der allgemeinen Struktur I, in denen R¹ H oder Methyl bedeutet, und zwar sowohl in Form ihrer Basen als auch in Form annehmbarer pharmazeutischer Salze.

Unter diesen bevorzugten Verbindungen besonders bevorzugt sind solche,
10 in denen R² für Aryl oder Heteroaryl, insbesondere für Phenyl, 1-Naphthyl, Furyl, Thienyl oder Pyridinyl steht. Diese Reste sind dabei ganz besonders bevorzugt unsubstituiert oder mit -F, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂H oder -[1,3]-Dioxolan ein- oder zweifach substituiert, wobei im Falle der Zweifachsubstitution die Substitution mit verschiedenen oder mit dem
15 gleichen Substituenten erfolgen kann. Auch diese erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form ihrer Basen oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze vorliegen.

Die am meisten bevorzugten Verbindungen der vorliegenden sind
20 Substanzen der allgemeinen Struktur I in Form ihrer Basen oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt sind:

tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
25 yl]-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
30 *tert.*-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

11

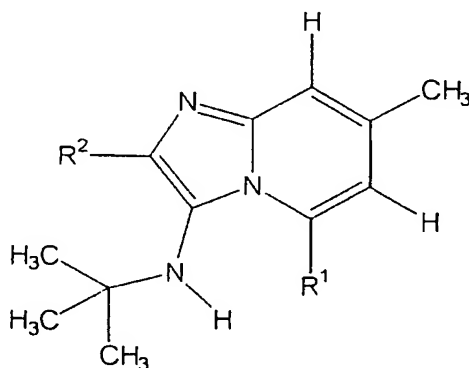
- [5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol,
tert.-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
5 5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-carbonsäure,
10 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

Weitere bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Struktur I in Form ihrer Basen bzw. ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze sind aus der folgenden Gruppe ausgewählt:

- tert.*-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I



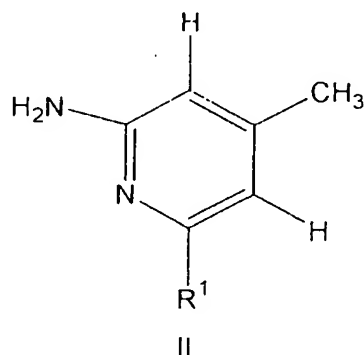
I

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

12

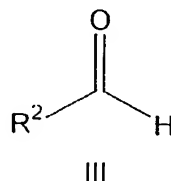
wobei dieses Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Aminopyridin der allgemeinen Struktur II



5 worin

R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

10 mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III



worin

15 R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{1-8} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-8} -Alkyl-Heterocyclyl, C_{1-8} -Alkyl-Aryl

20

WO 01/27109

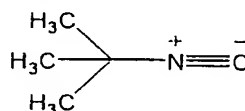
PCT/EP00/09791

13

oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

10 unter der Maßgabe, daß R² nicht Phenyl bedeutet, wenn R¹ Methyl bedeutet,

und *tert.*-Butyl-isonitril der Struktur IV



IV

umgesetzt wird.

Es ist bevorzugt, das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Lewis- oder Protonen-Säure, insbesondere in Gegenwart von Perchlorsäure, die vorzugsweise als 20 %ige wäßrige Lösung eingesetzt wird, durchzuführen.

Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Dreikomponentenreaktion in einem "Eintopf"-Verfahren durchgeführt, wobei je ein Aminopyridin der allgemeinen Struktur II mit je einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III und dem Isonitril IV gleichzeitig miteinander zur Reaktion gebracht wird.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

14

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I durchgeführt werden.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren kann lösungsmittelfrei durchgeführt werden. Vorzugsweise wird das Verfahren in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dichlormethan oder Acetonitril, durchgeführt. Reaktionstemperatur und Reaktionszeit werden dabei vorzugsweise so gewählt, daß eine möglichst vollständige Umsetzung der Edukte erreicht wird. Bevorzugt liegt die Umsetzungstemperatur bei 0 °C bis 80 °C, insbesondere bei 10 °C bis 35 °C. Die Reaktionszeit liegt üblicherweise zwischen 5 min und 24 h.

10

Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Aminopyridine der allgemeinen Struktur II, die Aldehyde der allgemeinen Struktur III und das *tert.*-Butyl-isonitril der Struktur IV sind kommerziell erhältlich (von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I können sowohl als freie Base als auch als Salz isoliert werden. Die freie Base der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnene oder in-situ ohne Isolierung gebildete freie Base kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,

25

30

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

15

Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den
5 gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on
10 (Methylethylketon), gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur I in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer
15 verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und
20 HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

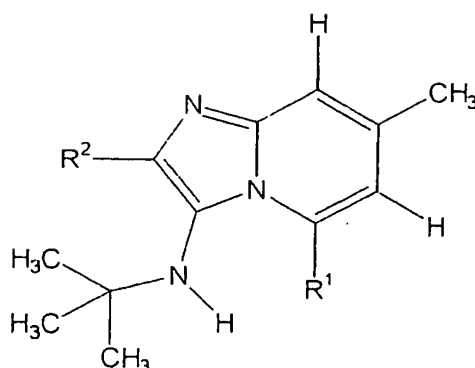
25

Weiterhin ist ein Arzneimittel, das mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes enthält

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

16



I

worin

- 5 R¹ H oder C₁₋₄-Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- 10 R² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 20

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

17

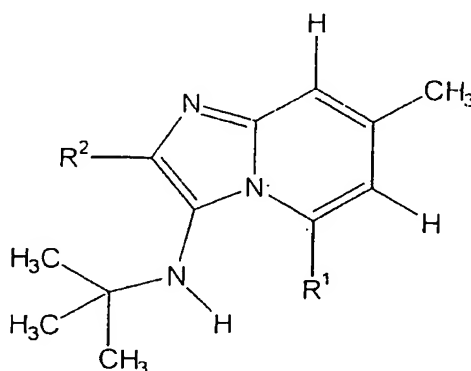
- Gegenstand der Erfindung. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Struktur I in Form ihres Hydrochloridsalzes enthält. Besonders bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel eine Verbindung in Form ihrer Base oder
- 5 eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, insbesondere in Form ihres Hydrochlorids, die ausgewählt ist aus:
- tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
- 10 *tert.*-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- 15 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
amin,
[5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol,
- 20 *tert.*-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- 25 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-carbonsäure,
- 30 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

18

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I



I

5 worin

R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und

10 R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl
15 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{1-8} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-8} -Alkyl-Heterocyclyl, C_{1-8} -Alkyl-Aryl oder C_{1-8} -Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
20 mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

19

substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, einschließlich möglicher Stereoisomeren oder racemischer oder
5 nichtracemischer Stereoisomerengemische, insbesondere in Form des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Medikaments zur NO-Synthase-Inhibierung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I haben sich überraschenderweise als wirksame NOS-Inhibitoren erwiesen.

10

Besonders bevorzugt für die erfindungsgemäße Verwendung ist eine Verbindung der allgemeinen Struktur I in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, die ausgewählt ist aus:

- 15 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
tert.-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
20 3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
25 [5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol,
tert.-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure,
30 *tert.*-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

20

tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
5 5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-
carbonsäure,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

Die erfindungsgemäßen 3-*tert.*-Butyl-amino-substituierten Imidazo[1,2-a]pyridine der allgemeinen Struktur I können in Form ihrer freien Base oder
10 eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze insbesondere zur
Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Migräne verwendet
werden. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen dabei ausgewählt
aus der Gruppe, die enthält:

tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
15 *tert.*-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl]-amin,
tert.-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
20 3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-
amin,
25 [5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-
methanol,
tert.-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-
a]pyridin-3-yl)-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-
30 carbonsäure,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

21

- tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
5 5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-
carbonsäure,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

- Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der
allgemeinen Struktur I auch zur Herstellung von Medikamenten zur
10 Behandlung von septischem Schock, Multipler Sklerose, Morbus
Parkinson, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Entzündungen,
Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis,
Arteriosklerose und/oder für die Wundheilung.

- 15 Ferner sind pharmazeutische Zusammensetzungen Gegenstand der
vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie oben
definierten allgemeinen Struktur I in Form ihrer Base oder eines ihrer
pharmazeutisch annehmbaren Salze und einen oder mehrere
pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten.

- 20 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammen-
setzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in
Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays,
Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflastern,
25 Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen
vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer
erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I je nach
galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien,
Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe,
30 Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel,
Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

22

sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylen-
glycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose,
Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine,
Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose,
5 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol,
Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, pharmazeutisch annehmbare
natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran,
gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat,
Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl,
10 Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat,
Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester,
Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure,
Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid,
Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid,
15 Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat,
Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin,
Crospovidon, Agar und Bentonit.

Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben
20 hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös,
intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder
örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an
den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich
u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten,
25 Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative
Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare
Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen
der allgemeinen Struktur I in einem Depot in gelöster Form oder in einem
Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden
30 Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

23

perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummi, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, gemischt werden, um eine feste Präformulierungs-Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Präformulierungs-Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Präformulierungs-Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch beschichtet oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

24

sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist
5 abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des
Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem
Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg,
insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körper-
gewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen
10 Struktur I appliziert.

Nachfolgend werden die zur Bestimmung der NOS-Inhibition durch die
erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I verwendeten
15 Assays beschrieben:

NOS-Assay

Allgemeines

Dieser Assay erlaubt die Bestimmung der prozentualen Hemmung von NO-
20 Synthase durch einen Wirkstoff mittels Messung der NOS-Aktivität bei
Einwirken des Wirkstoffs. Dabei wird NO-Synthase zusammen mit
radioaktiv markiertem Arginin und dem Wirkstoff unter geeigneten
Bedingungen gemischt. Nach Abbruch der NO-Bildungsreaktion zu einem
vorgegebenen Zeitpunkt wird die Menge an nicht umgesetztem Arginin
25 direkt oder indirekt bestimmt. Der Vergleich dieser Menge mit der in einem
ohne Zusatz von Wirkstoff und unter sonst gleichen Bedingungen aus der
Mischung von NOS und Arginin zurückbleibenden Menge an Arginin ergibt
die %-Hemmung von NO-Synthase durch den getesteten Wirkstoff. Dieser
Assay läßt sich wie folgt durchführen:

30 (a) Inkubation der NO-Synthase mit markiertem Arginin als Substrat in
einem Reaktionsgefäß,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

25

- (b) Trennung des markierten Arginins von dem gegebenenfalls als Produkt der enzymatischen Reaktion entstandenen, markierten Citrullin zu einem Zeitpunkt, zu dem die Konzentration an Citrullin ansteigt,
- 5 (c) Messung der Menge an jeweils abgetrenntem Arginin.
Die Trennung erfolgt über eine Filterplatten-Membran.

Dieser NOS-Assay eignet sich insbesondere für ein "High Throughput Screening" (HTS) auf Mikrotiterplatten (MTP).

10

HTS-NOS-Assay: Allgemeine Verfahrensweise

- In diesem HTS-NOS-Assay wird radioaktives Arginin als Substrat benutzt. Das Assayvolumen kann je nach Art der Mikrotiterplatte (MTP) im Bereich zwischen 25 µl und 250 µl gewählt werden. In Abhängigkeit von der
- 15 benutzten Enzymquelle werden Cofaktoren und Coenzyme zugefügt. Die Inkubation der Ansätze in dieser Mikrotiterplatte (Assay-MTP) gemäß Schritt (a) wird bei Raumtemperatur vorgenommen und beträgt je nach verwendeter Enzymaktivität (units) zwischen 5 und 60 Minuten. Zum Ende der Inkubation (Schritt (a)) wird die Platte in einen Zellharvester plaziert,
- 20 der mit einer MTP bestückt ist, die eine Kationenaustauschermembran als Filterboden besitzt (Filter-MTP). Alle Ansätze der Assay-MTP werden in diese Filter-MTP überführt und über eine Kationenaustauscher-Filter-Platte, einen mit Phosphatgruppen beladenen Papierfilter, abgesaugt. Die Filter-MTP wird anschließend mit Puffer oder Wasser gewaschen. Mit Hilfe
- 25 dieser Vorgehensweise wird das verbliebene Substrat Arginin auf dem Kationenaustauscher gebunden, während das enzymatisch gebildete radioaktive Citrullin quantitativ ausgewaschen wird. Nach Trocknen der Filter-MTP und Zugabe von Szintillationsflüssigkeit kann das gebundene Arginin am Szintillationszähler ausgezählt werden. Eine nicht gehemmte
- 30 NOS-Reaktion spiegelt sich in einer geringen Radioaktivität wieder. Eine gehemmte Enzymreaktion bedeutet, daß das radioaktive Arginin nicht

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

26

umgesetzt worden ist. Das heißt, auf dem Filter befindet sich eine hohe Radioaktivität.

Verwendete Materialien

- 5 - Arginin, L-[2, 3, 4-³H]-monohydrochlorid; Best.-Nr. NET-1123, Fa. NEN
- CaCl₂ wasserfrei; Best.-Nr. 2388.1000; Fa. Merck KGaA
- 1.4-Dithiothreitol (DTT), Best.-Nr. 708984; Fa. ROCHE
- Na₂EDTA-Dihydrat; Best.-Nr. 03680; Fa. FLUKA
- 10 - HEPES, Best.-Nr. H-3375; Fa. SIGMA
- NADPH, Tetranatriumsalz; Best.-Nr. 1585363; Fa. ROCHE
- TRIS; BEST.-Nr. 93349; Fa. FLUKA

- 15 Enzym-Präparationspuffer: 50 mM Tris-HCl mit 1 mM EDTA; Der pH-Wert des Puffers wurde bei 4 °C auf 7,4 eingestellt.
- Inkubationspuffer (-medium): 50 mM HEPES mit 1 mM EDTA; 1,25 mM CaCl₂ und 1 mM Dithiothreitol.
Der pH-Wert des Puffers wurde bei 25 °C auf 7,4 eingestellt.
- 20 Waschmedium: H₂O

Enzympräparation

- 25 Als Ausgangsgewebe wurden Ratten-Cerebelli benutzt. Die Tiere wurden betäubt und getötet, das Gehirngewebe, das Cerebellum, wurde herauspräpariert, pro Rattenkleinhirn wurde 1 ml Enzympräparationspuffer (4 °C) hinzugegeben, und es wurde mit einem Polytron-Homogenisierer für 1 min bei 6000 U/min aufgeschlossen. Danach erfolgte Zentrifugation bei 4 °C für 15 min bei 20 000 g und anschließend Abdekantieren des

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

27

Überstand und portioniertes Einfrieren bei - 80 °C (Verwerfen des Niederschlags).

Inkubationsansatz:

- 5 Verwendet wurden 96-well MTP mit einer „Well“-Kapazität von $\leq 250 \mu\text{l}$
Pipettierreihenfolge: siehe Tabelle 1:

Tabelle 1:

Substanz	Molarität i.A.	μl	* Protein i.A:
Inkubat.-Puffer	-	100	-
Testsubstanz	variabel; vorzugsweise 10^{-5}M	variabel; vorzugsweise $20 \mu\text{l}$	-
NADPH	0,5 mM	20	-
Enzym (s. Beispiel 3)	-	variabel; maximales Volumen der Enzymlösung = $50 \mu\text{l}$	variabel; maximale einsetzbare Proteinmenge = $100 \mu\text{g}$
[^3H]Substrat	variabel; vorzugsweise 50 nM	variabel; vorzugsweise $10 \mu\text{l}$	-
Endvolumen:		max. $250 \mu\text{l}$	

- 10 Proteinbestimmung nach O.H. Lowry et al; J. Biol.Chem. **193**, 265 (1951)
i.A. = im Ansatz

- 15 Nach beendetem Pipettiervorgang wurde ein Deckel auf diese MTP
(Assay-MTP) gelegt. Inkubation bei 25°C (Raumtemperatur (RT)) für 5 -
60 min, je nach Menge und Aktivität des eingesetzten Enzyms.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

28

Anschließend wurde der Inhalt der Assay-MTP mit Hilfe eines 96-well Cell-Harvesters in eine 96-well Kationenaustauscher MTP (Filter-MTP) transferiert und abgesaugt. Es schloß sich eine einmalige Wäsche mit 200 ml H₂O (aus einer Wanne) an.

5

Dann wurde die Platte für 1 h bei 60 °C im Trockenschrank getrocknet. Dann wurde die Bodenseite der Filter-MTP von unten her exakt mit einem „back seal“ versiegelt. Danach wurden pro well 35 µl Szintillator hinzupipettiert. Ferner wurde die Plattenoberseite mit einem „top seal“ versiegelt. Nach 1 h Wartezeit wurde die Platte am β-Counter ausgemessen.

10

Im HTS-Betrieb wurden das Inkubationsmedium, NADPH- und Enzymlösung vor Beginn des Pipettierschrittes vereint, um nicht zeitaufwendig drei separate Pipettierungen vornehmen zu müssen.

15

Die Ergebnisse von Beispielverbindungen im NOS-Assay sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

20

Citrullin-Assay

Dieser Assay wurde wie von D. S. Bredt und S. H. Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1990), 87, 682-685) beschrieben durchgeführt. Die Ergebnisse von Beispielverbindungen im Citrullin-Assay sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

25

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf zu beschränken.

30

Beispiele:

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

29

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden nach den folgenden allgemeinen Synthesevorschriften (AAV) hergestellt:

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)

- 5 Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde auf einen auf 15°C temperierten Reaktorblock gestellt. Es wurden nacheinander folgende Reagenzien hinzupipettiert:
- 10
- 1.) 1 ml einer 0,1 M Aminopyridin-II-Lösung, + 20 %ige HClO₄ in Dichlormethan
- 2.) 0,5 ml einer 0,3 M Lösung des Aldehyds III in Dichlormethan
- 3.) 0,575 ml einer 0,2 M *tert.*-Butyl-isonitril-Lösung in Dichlormethan
- 15
- Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C 12 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 µl Wasser gespült.
- 20
- Das Reaktionsgemisch wurde mit 3 ml einer 10%igen NaCl-Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt und gründlich durchmischt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase erneut mit 1,5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in
- 25
- einer Vakuumzentrifuge entfernt.
- Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.
- 30
- Die gemäß AAV 1 hergestellten Beispiele 1-17 wurden im HTS-NOS-Assay automatisiert getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

30

Tabelle 3

Beispiel-Nr.	Verbindung	HTS-NOS- Assay: %- Hemmung (10 μ M)	Masse berech- net	Masse gefun- den
1	<i>tert</i> -Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	63	280,37	281,3
2	<i>tert</i> -Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin	61	353,46	354,2
3	<i>tert</i> -Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	67	231,34	232,2
4	3-(3- <i>tert</i> -Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol	64	309,41	310,3
5	<i>tert</i> -Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	68	299,46	300,3
6	3-(3- <i>tert</i> -Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol	59	295,38	296,3
7	<i>tert</i> -Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	60	283,37	284,2
8	<i>tert</i> -Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	67	329,44	330,4
9	<i>tert</i> -Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin	59	328,37	329,4
10	[5-(3- <i>tert</i> -Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol	52	299,37	300,3
11	<i>tert</i> -Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin	62	341,41	342,4
12	5-(3- <i>tert</i> -Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure	56	327,38	328,3
13	<i>tert</i> -Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	57	269,34	270,4
14	<i>tert</i> -Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	67	280,37	281,3
15	<i>tert</i> -Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	52	285,43	286,4
16	<i>tert</i> -Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin	65	217,31	218,2
17	5-(3- <i>tert</i> -Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-carbonsäure	61	329,42	330,3

Als Vergleichsbeispiel wurde 7-Nitroindazol in dem NOS-Assay getestet mit einer Hemmung (10 μ M) von 50%.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

31

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2)

(Äquivalente bedeuten Stoffmengenäquivalente zum eingesetzten *tert.*-Butyl-isonitril IV):

- 5 In einem Reaktionsgefäß wurden zunächst 1,15 Äquivalente des Aminopyridins II in Dichlormethan (2 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) suspendiert bzw. gelöst. Hierzu wurden nacheinander 1,5 Äquivalente Aldehyd III, 1 Äquivalent *tert.*-Butyl-isonitril und schließlich wäßrige Perchlorsäurelösung (20 Massen-%; 0,098 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) zugegeben und der Ansatz für zwanzig Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

- 15 Zur Aufarbeitung wurden gesättigte Natriumchloridlösung (ca. 5 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) und Dichlormethan (ca. 4 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit Dichlormethan (je ca. 2 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Pufferlösung (pH 10; ca. 2 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) und ges. Natriumchloridlösung (ca. 2 ml je mmol eingesetztem Isonitril IV) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, 20 filtriert, am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeeengt und im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

- 25 Das erhaltene Rohprodukt wurde entweder direkt einer Hydrochloridfällung zugeführt (Lösen der Rohbase in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Base; Zugabe von 0,5 Mol-Äquivalenten Wasser, gefolgt von 1,1 Mol-Äquivalenten Chlortrimethylsilan (TMSCl) und Rühren über Nacht) oder mit Hexan (ca. 10 ml je mmol eingesetztem Isonitril) unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Löste sich das Rohprodukt nicht vollständig, wurde heiß 30 abdekantiert. Nach Erkalten der Hexanlösung wurde ein gegebenenfalls erhaltener Feststoff abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

32

erhaltene Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand wiederum im Ölpumpenvakuum getrocknet. Auf diesem Wege wurden verschiedene Fraktionen erhalten:

- 5 0: Keine Behandlung mit Hexan
- 2: Aus Hexanlösung beim Erkalten ausgefallener Feststoff
- 4: Rückstand aus zur Trockne eingeeengter Hexanlösung

- Aus den jeweils erhaltenen Fraktionen wurden durch
- 10 dünnsschichtchromatographische und/oder NMR-spektroskopische Untersuchungen die Produktfraktion(en) identifiziert. Von einem Teil einer Produktfraktion wurde schließlich ein Hydrochlorid nach dem oben angegebenen Verfahren mit TMSCl gefällt.

- 15 Die erhaltenen Beispielsverbindungen 18-20 wurden im Citrullin-Assay auf NOS-Inhibition getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

33

Tabelle 4

Beispiel-Nr.	Verbindung	Ansatz	Ausbeute	Produktfraktion(en)	Citrullin-Assay
		mmol Isonitril	g Produktfraktion		IC ₅₀ (µM)
18	<i>tert</i> -Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridin-3-yl)-amin; Hydrochlorid	18,8	4,64	0	2,8
19	<i>tert</i> -Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-amin; Hydrochlorid	54,1	9,06	2	2,4
20	<i>tert</i> -Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-amin; Hydrochlorid	48,1	10,5	2 und 4	9,2

Als Vergleichsbeispiel wurden im Citrullin-Assay der aus dem Stand der Technik bekannte NOS-Inhibitor 7-Nitroindazol mit einem IC₅₀-Wert von 5,23 µM getestet.

5

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

34

Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

- 1 g des Hydrochlorids von *tert*-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei
- 5 Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

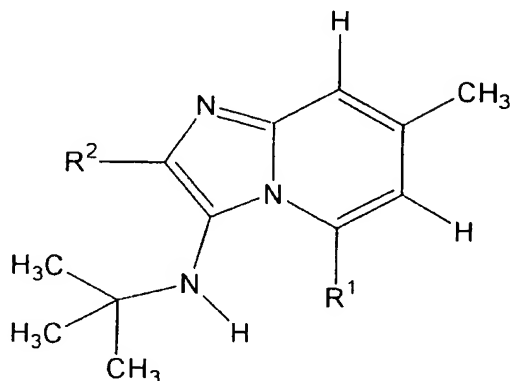
WO 01/27109

PCT/EP00/09791

35

Ansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Struktur I



5

I

worin

R¹ H oder C₁₋₄-Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und

10

R² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

15

20

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

36

- 5 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes,
- 10 unter der Maßgabe, daß die Verbindung der allgemeinen Struktur I mit R^1 = Methyl und R^2 = Phenyl ausgenommen ist.
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 H oder Methyl bedeutet, in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.
- 15 3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R^2 Aryl oder Heteroaryl bedeutet, in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.
- 20 4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R^2 1-Naphthyl, Phenyl, Furyl, Thienyl oder Pyridinyl bedeutet und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.
- 25 5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei 1-Naphthyl, Phenyl, Furyl, Thienyl oder Pyridinyl unsubstituiert oder mit -F, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂H und/oder -[1,3]-Dioxolan ein- oder zweifach substituiert ist, in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.
- 30

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

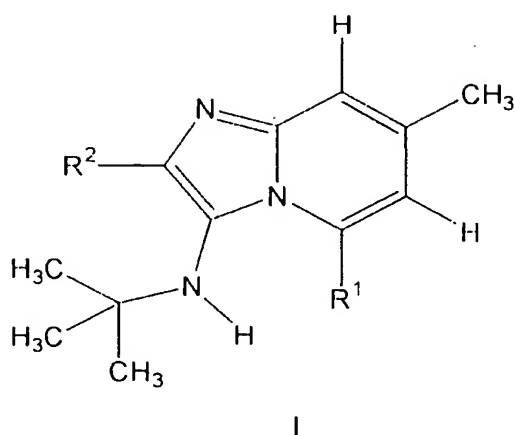
37

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, insbesondere in Form ihres Hydrochlorids, die ausgewählt ist aus:
- 5 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
tert.-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
10 3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
15 [5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol,
tert.-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl)-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
20 5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
25 *tert.*-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-carbonsäure,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.
- 30 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 6

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

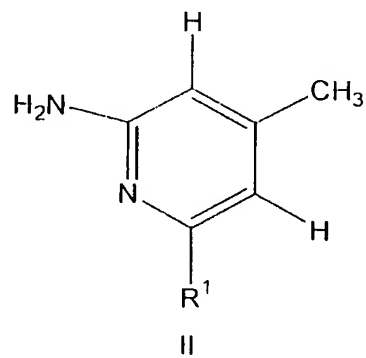
38



dadurch gekennzeichnet, daß

5

ein Aminopyridin der allgemeinen Struktur II



10

worin

R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

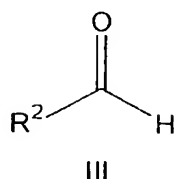
15

mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

39



worin

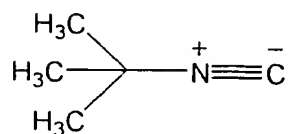
- 5 R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist. C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist. Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{1-8} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-8} -Alkyl-Heterocyclyl, C_{1-8} -Alkyl-Aryl oder C_{1-8} -Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, unter der Maßgabe, daß R^2 nicht Phenyl bedeutet, wenn R^1 Methyl bedeutet.
- 10
- 15
- 20
- 25

und *tert.*-Butyl-isonitril der Struktur IV

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

40



IV

umgesetzt wird.

5

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gegenwart einer Säure, insbesondere Perchlorsäure, durchgeführt wird.

10

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Aminopyridins II mit dem Aldehyd III und dem *tert.*-Butyl-isonitril IV in einem Eintopfverfahren erfolgt.

15

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die gebildete Base der allgemeinen Struktur I durch Zugabe von Trimethylchlorsilan in ihr Hydrochlorid überführt wird.

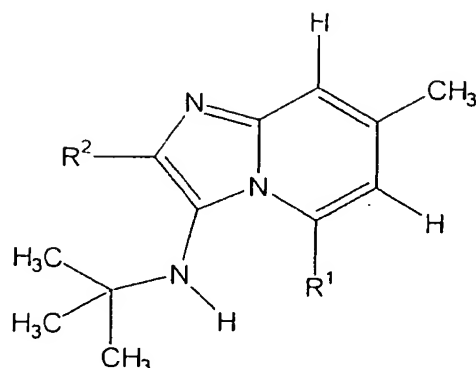
20

11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

41



I

worin

- 5 R¹ H oder C₁₋₄-Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- 10 R² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei
- 15 Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 20 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder

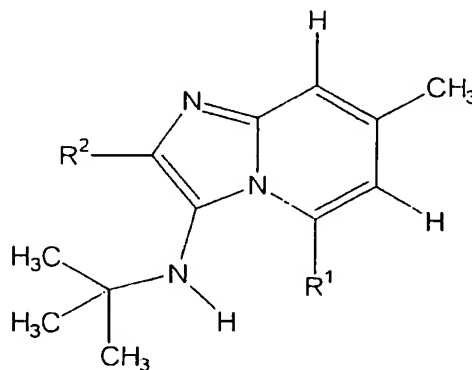
WO 01/27109

PCT/EP00/09791

42

mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes.

- 5 12. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I



I

worin

- 10 R¹ H oder C₁₋₄-Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- 15 R² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei
- 20 Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

43

5 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist. Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, zur Herstellung eines Medikaments zur NO-Synthase-Inhibierung.

- 10 13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Struktur I ausgewählt ist aus:
- tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
- 15 *tert.*-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- 20 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
[5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol,
- 25 *tert.*-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure,
- 30 *tert.*-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,

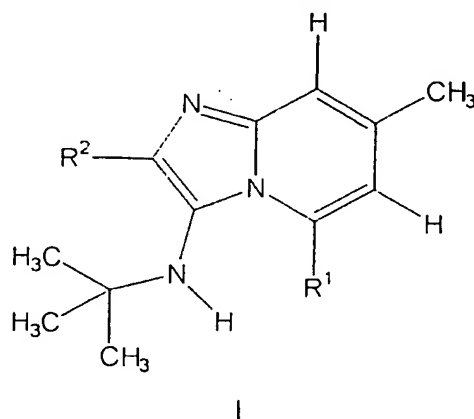
WO 01/27109

PCT/EP00/09791

44

tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
 5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-carbonsäure,
 5 *tert.*-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I



10 worin

R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und

15 R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist. Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{1-8} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-8} -Alkyl-Heterocyclyl, C_{1-8} -Alkyl-Aryl oder C_{1-8} -Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig

20

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

45

- oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Migräne.
15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Struktur I ausgewählt ist aus
- tert.*-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- tert.*-Butyl-[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
- tert.*-Butyl-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- 3-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol
- tert.*-Butyl-(2-cyclohexyl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- 3-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-phenol,
- tert.*-Butyl-(2-furan-2-yl-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- tert.*-Butyl-(7-methyl-2-naphthalen-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
- tert.*-Butyl-[5,7-dimethyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
- [5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-yl]-methanol,
- tert.*-Butyl-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-furan-2-yl)-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-amin,
- 5-(3-*tert.*-Butylamino-5,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-furan-2-carbonsäure,

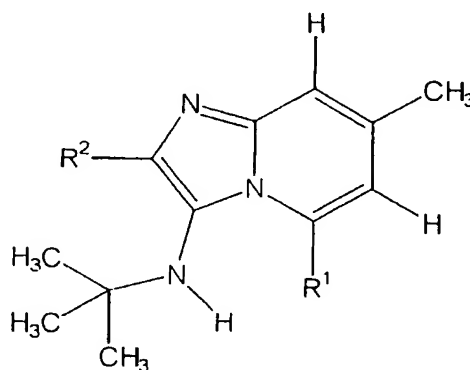
WO 01/27109

PCT/EP00/09791

46

tert.-Butyl-(2-furan-2-yl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert.-Butyl-(2-cyclohexyl-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.
tert.-Butyl-(2,7-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
 5 5-(3-*tert.*-Butylamino-7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-thiophen-2-carbonsäure,
tert.-Butyl-(7-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin.

16. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I



I

worin

R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und

R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert

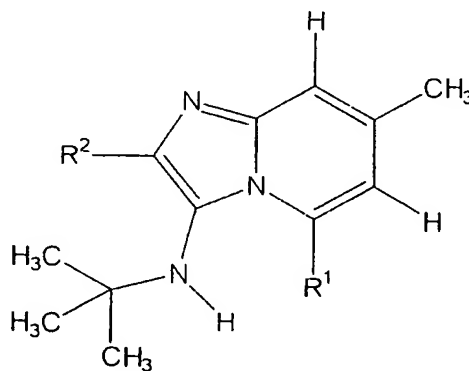
WO 01/27109

PCT/EP00/09791

47

ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-
Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig
oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
5 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt
oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder
10 ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes,
zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von septischem
Schock, Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer,
Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler
15 Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose und/oder für die
Wundheilung.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine
Verbindung der allgemeinen Struktur I



20

I

worin

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

48

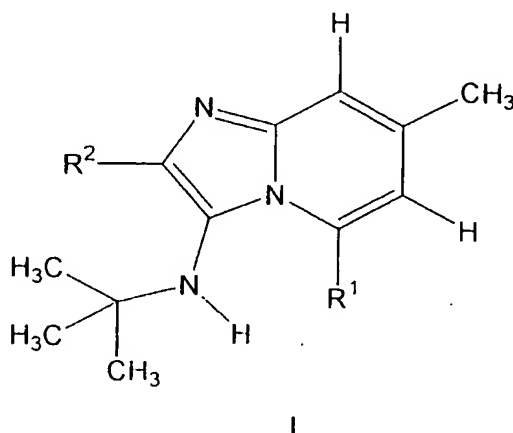
- R¹ H oder C₁₋₄-Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- 5 R² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
- 10 mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig
- 15 oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
- 20 mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 25 in Form ihrer Base oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthält.
18. Verfahren zur NO-Synthase-Inhibierung und/oder zur Behandlung von Migräne und/oder zur Behandlung von septischem Schock, Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler
- 30 Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose und/oder für die

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

49

Wundheilung mit einer Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon



5

worin

- R^1 H oder C_{1-4} -Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- 10 R^2 C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{1-8} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{1-8} -Alkyl-Heterocyclyl, C_{1-8} -Alkyl-Aryl oder C_{1-8} -Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt
- 15
- 20

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

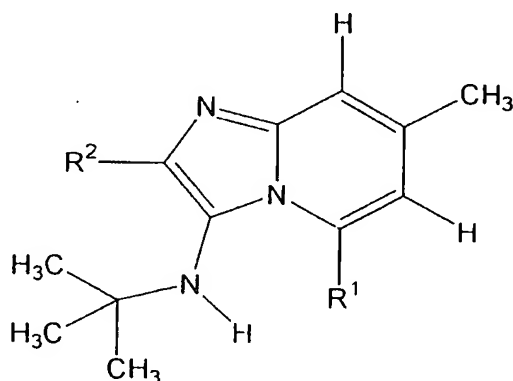
50

oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet.

5

19. Verfahren zur NO-Synthase-Inhibierung und/oder zur Behandlung von Migräne und/oder zur Behandlung von septischem Schock, Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose und/oder für die Wundheilung in/an einem Säugetier, insbesondere einem Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß eine wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon

10



15

I

worin

- R¹ H oder C₁₋₄-Alkanyl bedeutet, wobei Alkanyl geradkettig oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und
- R² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder

20

WO 01/27109

PCT/EP00/09791

51

5 mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₁₋₈-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, C₁₋₈-Alkyl-Heterocyclyl, C₁₋₈-Alkyl-Aryl oder C₁₋₈-Alkyl-Heteroaryl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, 10 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, 15 dem Säugetier verabreicht wird.

20